Aus dem Pharmakologischen Institut der Hansischen Universität
im Universitäts-Krankenhaus Eppendorf. Dir.: Professor Dr. K e e s e r.

Untersuchungen über den Einfluß der seltenen Erden auf die Blutgerinnung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

vorgelegt von

CARLA JENCKEL
Zahnärztin

Hamburg 1938

1. Berichterstatter: Dozent Dr. med. habil. Oelkers
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Keeser.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstr. 16 / Fernruf 36 50 89

MEINEN ELTERN!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548104_0116

Über das Wesen der Blutgerinnung, das bisher noch nicht geklärt ist, sind verschiedene Theorien aufgestellt worden, die sich grundlegend unterscheiden.

Der von Schmidt[1] begründeten Theorie, daß die Blutgerinnung ein enzymatischer Vorgang sei, steht die besonders von Stuber[2] vertretene Ansicht gegenüber, nach der es sich bei der Gerinnung um kolloid-chemische oder doch überwiegend kolloid-chemische Vorgänge handelt.

Nach der Theorie, welche die Blutgerinnung auf enzymatische Reaktionen zurückführt, geht dieser Vorgang folgendermaßen vor sich:

Durch ein Ferment, das Fibrinferment (Thrombin), wird ein löslicher Eiweißkörper des Plasmas, das Fibrinogen, in eine unlösliche Verbindung, das Fibrin, umgewandelt. Dieser Vorgang soll nach der genannten Theorie in zwei Abschnitten erfolgen.

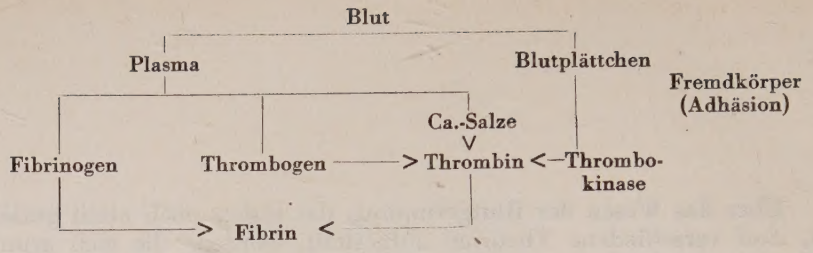
Zuerst erfolgt die Bildung des Thrombins aus dem Thrombogen durch ein Ferment, die Thrombokinase. Das Thrombin ist gar nicht oder nur in ganz geringen Mengen im strömenden Blut vorhanden, wohl aber seine unwirksame Vorstufe, das Thrombogen. Das Thrombin wird aus dieser durch Einwirkung der Thrombokinase gebildet. Dieses Ferment ist in den Blutplättchen, den Thrombocyten, enthalten und wird von diesen auf Berührung mit einem Fremdkörper hin an die Blutflüssigkeit abgegeben. Zur Bildung des Thrombins aus dem Thrombogen durch die Thrombokinase ist die Anwesenheit von ionisierten Kalksalzen[3], wenn auch in geringen Mengen[4], erforderlich. Ihre Rolle bei diesem Vorgang ist noch ungeklärt. Nach Langgerhagen[5] sollen jedoch die Blutplättchen praktisch keine Thrombokinase liefern, sondern lediglich Reaktionszentren sein. Die Thrombokinase soll sich nach Ansicht dieses Autors aus einer im Bluteiweiß entstandenen Prokinase in Gegenwart von Calciumionen und benetzbaren Flächen bilden.

Das zweite Stadium der Gerinnung ist die Bildung des Fibrins aus dem Fibrinogen durch das Thrombin. Das Fibrinogen ist ein Globulin, das im Plasma des strömenden Blutes vorkommt.

Der Gerinnungsvorgang kann also durch das nachfolgende Schema dargestellt werden[6].

---

[1] Schmidt, A.: Zentralbl. f. Physiol. 4 (1890).
[2] Stuber, B.: Klin. Wschr. 1, 2440 u. 2486 (1922).
[3] Hammarsten, O.: Zeitschr. f. physiol. Chemie, 22, 333 (1897) u. 28, 98 (1899).
[4] Sabbatini: C. r. Soc. Biol. Paris, 54, 716 (1902).
[5] Langgerhagen: Helvet. med. Acta, 1, 527 (1935).
[6] Fuld, E.: Zbl. f. Physiol., 17, 529 (1903), vgl. auch Landois-Rosemann, Lehrb. d. Physiol., 20. Aufl., Urban u. Schwarzenberg, Berlin 1932, S. 81.



Nach der kolloid-chemischen Auffassung vom Wesen der Blutgerinnung soll es sich dabei um den Übergang eines Sols (Fibrinogen = Alkalisol des Fibrins) in ein Gel (Fibrin = Gel des Alkalisols) handeln[7].

Beim Studium der bei der Blutgerinnung eine Rolle spielenden Faktoren ist nun festgestellt worden, daß es möglich ist, durch zahlreiche Körper eine Förderung oder Hemmung der Blutgerinnung zu bewirken.

Da im Verlaufe dieser Arbeit hauptsächlich die Vorgänge, die zu einer Hemmung der Blutgerinnung führen, verwertet werden, soll an dieser Stelle nur auf die letzteren eingegangen werden.

Von den Körpern, die auf die Blutgerinnung hemmend wirken, sind die bekanntesten: Natriumcitrat[8], Ammoniumoxalat[9], Hirudin[10] und Heparin[11]. So werden z. B. 20 ccm Kaninchenblut durch Zusatz von 1 mg Hirudin ungerinnbar; nach intravenöser Injektion von 40 bis 50 mg derselben Substanz bleibt Kaninchenblut über 96 Stunden ungeronnen. Ferner tritt durch Zusatz von 1 mg Heparin zu 5—10 ccm Hunde- oder Katzenblut eine Gerinnungshemmung auf.

Es handelt sich hier um Stoffe organischer Natur. Aber auch durch anorganische Verbindungen kann die Blutgerinnung weitgehend beeinflußt werden. Hier ist seit langem bekannt, daß Natriumfluorid[12] die Blutgerinnung hemmt.

Wie Untersuchungen der letzten Jahre zeigen, wirken jedoch auch Salze verschiedener seltener Erden auf die Blutgerinnung ein. Unter dem Namen „seltene Erden" faßt man eine Reihe von Elementen zusammen, die hauptsächlich in einigen Mineralien, besonders im Cerit und Monazit, vorkommen; über ihre biologische Wirkung war bisher wenig bekannt.

Guidi[13], Dykerhoff[14] und Kürten[15] haben erstmalig

---

[7] Stuber, B.: Siehe Note 2.

[8] Sabbatini: Arch. ital. du Biol. 39 (1903).

[9] Arthus u. Pagès: Arch. de Physiol. 2 (739), (1890).

[10] Franz, F.: Arch. d. exp. Path. u. Pharm., 49, 342 (1902).

[11] Howell, W. H.: American Journal of Physiol., 47, 328 (1918) u. 63, 434 (1922).

[12] Arthus u. Pagès: siehe Note 9.

[13] Guidi, G.: Archiv intern. Pharmacodyn., 37, 305 (1930) u. 39, 1 (1930).

[14] Dykerhoff, H., W. v. Behm, N. Goossens u. H. Mielke: Biochem. Zeitschr., 288, 271 (1936).

[15] Dykerhoff u. Kürten: Biochem. Zeitschr., 284, 111 (1936).

Versuche angestellt über die Wirkung dieser Elemente auf die Blutgerinnung.

Guidi fand, daß in vitro und in vivo Neodymchlorid eine Hemmung der Blutgerinnung bewirkt; diese Beobachtung wurde jedoch von ihm nicht näher untersucht. Dykerhoff und Kürten stellten fest, daß schon ein Bruchteil eines Milligramms Neodym- oder Thorchlorid genüge, um die Gerinnung von recalzifizierten Oxalatplasmen zu hemmen.

Ein ähnliches Resultat wurde bei der Einwirkung von Neodymchlorid und Thornitrat auf Frischblut gefunden. Hier reichten wenige Milligramm der Salze aus, um eine deutliche Gerinnungshemmung hervorzurufen. So sollen z. B. 5 mg Neodymchlorid bzw. 8 mg Thornitrat genügen, um 100 ccm menschliches Blut dauernd ungerinnbar zu machen.

Bei Versuchen in vivo fand Kürten[16] an Kaninchen nach intravenöser Injektion von 20—40 mg Neodymchlorid oder Thornitrat (wobei nicht angegeben ist, ob pro Tier oder pro kg Körpergewicht) eine Verlangsamung der Gerinnungszeit bis zu 40 Minuten. Auf dieser Höhe blieb die Gerinnungszeit etwa 7 Stunden, dann fiel sie langsam ab, um erst nach 48 Stunden wieder normal zu sein. Bei einem Selbstversuch, bei dem sich Kürten 30 mg Neodymchlorid, in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst, in die Armvene injizierte, stieg die Gerinnungszeit auf 25 Minuten an und war erst nach 24 Stunden wieder normal.

Ferner berichteten kürzlich Elsner, Broser und Bürgel[17], daß Neodymacetat und Praseodymacetat in vitro hemmend auf die Gerinnung menschlichen Blutes einwirken.

In Fortsetzung früherer Arbeiten[18] über die Beeinflussung der Blutgerinnung durch seltene Erden haben wir nun ähnliche Versuche in vitro und vivo durchgeführt. Es wurde der Einfluß von Lanthan, Lanthandidym, Cer, Praseodym, Neodym und Thor geprüft. Die Chloride und Sulfate der genannten Elemente wurden uns liebenswürdigerweise von der Auer-Gesellschaft, Berlin, zur Verfügung gestellt. Im allgemeinen wurden in den vorliegenden Untersuchungen die Chloride dieser Elemente verwendet.

Zuerst prüften wir ihren Einfluß auf die Blutgerinnung in vitro. Die Messung der Blutgerinnungszeit erfolgte in dem Apparat von Riesser und Nagel[19], der im Vergleich mit anderen Apparaten zur Bestimmung der Blutgerinnungszeit recht genaue Werte liefert und deshalb von uns benutzt wurde; er zeigt folgende Konstruktion:

„Ein Thermostat, dessen Wasserinhalt auf 25° ± 0,2° gehalten wird, trägt auf seinen beiden kurzen Seitenkanten beiderseits ein zweimal rechtwinklig gebogenes Metall- oder Glasrohr von 4,5 mm Durchmesser, das durch eine einfache Vorrichtung drehbar ist und doch mit genügender Reibung gehalten wird. An ihren inneren, einander zuge-

---

[16] Kürten, H. F.: Zeitschr. f. exp. Med., 99, 112 (1936).

[17] Elsner, H., W. Broser, E. Bürgel: Zeitschr. f. d. ges. physiol. Chemie, 246, 244 (1937).

[18] Urbach, F.: Diss. Hamburg (1937); Lüthje: Diss. Hamburg (1937).

[19] Riesser u. Nagel: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 179, 743 (1935).

kehrten Enden sind die Winkelrohre mit kurzen Gummimuffen versehen, die zur Einschaltung der mit Blut gefüllten Kapillare dienen. Durch einfaches Drehen des Winkelrohres kann man die zwischen ihnen befestigte Kapillare schnell ins Wasser versenken und wieder herausheben. Am äußeren Ende trägt das eine Winkelrohr ebenfalls einen kurzen, mit einer Quetschklemme versehenen Gummischlauch, das andere ist durch einen genügend langen, dünnen Gummischlauch mit einem Gummiball verbunden. Dieser steht in Verbindung mit einem Taster, der durch eine verstellbare Arretierung für alle Versuche gleich eingestellt ist. Die Schlauchverbindung vom Winkelrohr zum Gummiball ist an einer Stelle durch ein gläsernes T-Stück unterbrochen, dessen abzweigender Ast wiederum einen kurzen Gummischlauch mit Quetschklemme trägt. Durch die beiden Klemmen kann das ganze System geschlossen werden und steht dann unter einem bestimmten Druck (um gleichzeitig in mehreren Kapillaren messen zu können, haben wir uns zwei weitere Systeme anfertigen lassen).

Ein Versuch geht etwa folgendermaßen vor sich:

Nach sorgfältiger Enthaarung und Reinigung der Haut wird eine Ohrvene des Versuchstieres angestochen. Wenn das Blut lebhaft herausquillt wird mit einer Glaskapillare ein etwa 4 cm langes Blutsäulchen entnommen; dann wird die Kapillare zwischen die Winkelrohre geschaltet und durch Drehung in den Thermostat versenkt. Anschließend legt man die Quetschklemmen an. Drückt man nun mit dem Taster den Gummiball etwas zusammen, so bewegt sich das Blutsäulchen durch die Druckänderung in der Kapillare und kehrt nach Aufhören des Druckes in die alte Lage zurück. Mit zunehmender Gerinnung nimmt die Beweglichkeit ab, bis sie ganz aufhört = Ende der Gerinnung. Als Gerinnungszeit wird die Zeit vom Augenblick des Aufsaugens in die Kapillare bis zum Aufhören der Beweglichkeit durch einen bestimmten Druck bezeichnet."

Die Versuche wurden in Blockschälchen mit einem Fassungsvermögen von 5 ccm angestellt, in die wir je 0,1 ccm der zu untersuchenden Lösung mit einer Blutzuckerpipette füllten. Die zu prüfenden Konzentrationen wurden hergestellt aus den 0,2- bzw. 1%igen wässerigen Lösungen der Erden durch Verdünnen mit physiologischer Kochsalzlösung. Es wurden zur Herstellung der wässerigen Lösungen nur die Chloride der Elemente verwandt. Zu diesen Lösungen fügten wir mit einer Blutzuckerpipette je 0,1 ccm Frischblut aus der Ohrvene eines nüchternen Kaninchens, mischten das Ganze durch Aufsaugen in die Pipette, Ausblasen und dreimaliges vorsichtiges Umrühren mit einem Glasstab oder der Pipette. Von diesem Gemisch saugten wir dann eine bestimmte Menge in eine Glaskapillare und prüften die Gerinnungszeit auf die eingangs beschriebene Weise. Die Gerinnungszeit rechnet hier von dem Moment des Aufsaugens in die Blutzuckerpipette bis zur vollständigen Gerinnung. Für jede Konzentration wurde die Gerinnungszeit 2—3mal nachgeprüft und für jedes Salz wurde Blut von 5—6 nüchternen Kaninchen verwandt mit einer normalen Blutgerinnungszeit von durchschnittlich 4—5 Minuten.

Die Ergebnisse aus diesen Versuchen in vitro sind in Tabelle I zusammengefaßt. Aus ihnen geht hervor, daß alle seltenen Erden, die von uns untersucht wurden, erst in verhältnismäßig hohen Konzentrationen (von 150 mg% an aufwärts) die Blutgerinnung hemmen. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu denen von Dykerhoff und Kürten[15], die, wie schon eingangs erwähnt, durch wenige Milligramm Neodym- und Thorsalz eine deutliche Gerinnungshemmung fanden.

Tabelle I

Verbindung	Gerinnungszeit in Minuten bei einer Konzentration von: 1	2	5	10	25	50	100 mg%	150	250	500
Lanthanchlorid	7	5,5	5	7	5	5	5	12,5	23 Std.	>24 Std.
Lanthandidymchlorid	4	5,5	4	4,5	5	5	6	6	>24 „	>24 „
Cerchlorid	7	7,5	9	8	4,5	6	8	10	>24 „	>24 „
Praseodymchlorid	6	6	5,5	7	5	5	8	8	>24 „	>24 „
Neodymchlorid	4,5	5	4,5	5,5	4	3	3	7,5	>24 „	>24 „
Thorchlorid	5,5	6	6	6,5	5	5	5	5,5	>24 „	>24 „
Kupfersulfat	—	—	—	—	—	7,5	10	>240	>240 Min.	240 Min.

Es wurde daraufhin versucht, so gut es uns bei den unvollständigen Versuchsangaben der Verfasser möglich war, die Versuche dieser Autoren zu reproduzieren. Es ist uns aber in keinem Falle gelungen, ähnliche Ergebnisse zu erzielen. So gaben wir z. B., entsprechend der Versuchsanordnung von Dykerhoff[14], zu je 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung, die je 0,1, 0,3 oder 0,5 mg Neoydm als Chlorid enthielten, je 1 ccm Frischblut eines nüchternen Kaninchens. Die Gerinnungszeiten der Gemische betrugen 7,5, 11 und 31 Minuten. Eine Aufhebung der Gerinnung, wie dies Dykerhoff beobachtete, trat nicht ein.

Die Ursache für die abweichenden Ergebnisse von Dykerhoff und Kürten könnte vielleicht in folgendem gesucht werden: Es gelingt, eben geronnenes Blut durch Schütteln wieder zu verflüssigen, eine Erscheinung, die nach Freundlich[20] als Thixotropie bezeichnet wird. Es kann also unter Umständen eine scheinbar durch Neodym bewirkte, völlige Hemmung der Gerinnbarkeit vorgetäuscht werden.

Die Hemmung der Blutgerinnung durch Zusatz von Lösungen der seltenen Erden in höheren Konzentrationen ist unserer Ansicht nach zurückzuführen auf ihre eiweißfällende Wirkung. Ein von uns zur Kontrolle angestellter Versuch mit dem eiweißfällenden Kupfersulfat zeigte bei Konzentrationen von 150 und 200 mg% ähnliche Ergebnisse wie die mit seltenen Erden erhaltenen. Allerdings nimmt die gerinnungshemmende Wirkung des Kupfersulfats bei 500 mg% deutlich ab, weil anscheinend diese Konzentration bereits ausreicht, um alles vorhandene Eiweiß auszufällen.

[20] Freundlich, H.: Kolloidzeitschrift, 46, 289 (1928), vgl. auch H. Bechhold: Kolloide in Biologie und Medizin, Th. Steinkopff, Dresden (1929).

Um das Wesen der Blutgerinnungshemmung durch die seltenen Erden zu klären, haben wir weiterhin Versuche in vivo angestellt. Wie aus der Einleitung hervorgeht, spielen die Thrombozyten bei dem Gerinnungsvorgang eine wichtige, wenn auch noch ungeklärte Rolle. Bei allen Versuchen in vivo haben wir deshalb außer der Prüfung der Gerinnungszeit auch eine Zählung der Thrombozyten vorgenommen, um festzustellen, ob eine Veränderung derselben durch die seltenen Erden erfolgt und ob auf diesem Wege die Hemmung der Gerinnung zu erklären ist. Die Zählung der Thrombozyten wurde nach der Methode von Jürgens[21] vorgenommen. Sie beruht auf folgendem Prinzip:

Die sorgfältig rasierte Entnahmestelle (Ohr) wird mit geschmolzenem Paraffin (Schmelzpunkt 53°) bestrichen. Dadurch wird vermieden, daß eine Schädigung der Thrombozyten durch Berührung mit der Haut erfolgt. Mit einer Kanüle wird eine Randvene des Ohres angestochen und das herausquellende Blut in eine 0,1 ccm fassende Pipette gesogen, die vorher bis zur Marke 0,01 mit 10%igem Natriumcitrat gefüllt wurde. Man saugt das Blut bis zur Marke 0,09 an und saugt dann bis zur Marke 0,1 10%ige Natriumcitratlösung nach. Die Pipette ist dann bis zur Marke 0,1 gefüllt mit je 0,01 Citrat, das oben und unten die 0,08 ccm lange Blutsäule begrenzt. Der Inhalt der Pipette wird langsam in ein Senkungsröhrchen entleert und das Blut mit dem Citrat durch zweimaliges Ansaugen und Ausblasen gemischt. Das Senkungsröhrchen wird verschlossen und so lange stehen gelassen, bis sich ein Drittel der Blutmenge als Plasma abgesetzt hat. Das überstehende Plasma wird mit einer Leukozytenpipette bis zur Marke 0,5 angesaugt (wozu die abgesetzte Plasmamenge ungefähr quantitativ ausreicht) und eine Mischlösung (Natriumcitrat 0,9%: 100 ccm, Formalin 40%: 2 ccm und eine Spur Brillantkresylblau) bis zur Marke 11 nachgesaugt. Die Pipette wird zur Durchmischung 2 Minuten geschüttelt und mit dem Inhalt eine Thoma-Leitz-Kammer beschickt. Nach einer Stunde wird ausgezählt. Die Berechnung erfolgt wie bei der Leukozytenzählung.

Die Fehlergrenze bei dieser Methode beträgt ±200 000 pro cmm Blut.

Bei den nachfolgenden Untersuchungen ist bei der Auswertung der Ergebnisse aus der Thrombozytenzählung außer der Fehlergrenze noch die normale Tagesschwankung der Thrombozyten berücksichtigt worden.

Bei 8 nüchternen Kaninchen wurden zunächst die normalen Tagesschwankungen der Thrombozytenzahl festgestellt. Hierfür wurde um 9, 11, 13 Uhr und am folgenden Tage um 9 Uhr, bei einem Tier außerdem auch um 15 Uhr eine Zählung der Blutplättchen vorgenommen.

Tabelle II gibt die Ergebnisse wieder. Aus dieser Tabelle geht hervor, daß die Thrombozytenzahl von Tier zu Tier und außerdem bei jedem Tier im Laufe eines Tages außerordentlich starken Schwan-

[21] Jürgens, R.: Klin. Wochenschr. 13, 97 (1934).

kungen unterworfen ist. Im allgemeinen finden sich in den Morgenstunden die niedrigsten Werte für die Blutplättchenzahl; im Laufe des Tages findet dann ein mehr oder minder deutlicher Anstieg der Thrombozytenzahl statt. Die einzelnen Tiere verhalten sich hierbei indessen sehr verschieden.

Tabelle II

Versuche	Thrombozyten pro cmm Blut um: 9 Uhr	11 Uhr	13 Uhr	15 Uhr	9 Uhr
1	280 000	741 000	1 070 000	—	—
2	107 500	152 000	361 000	—	—
3	450 000	556 000	558 000	—	—
4	238 000	1 278 000	1 608 000	—	748 000
5	255 000	948 000	903 000	—	216 000
6	92 000	1 902 000	1 836 000	165 000	858 000
7	176 000	379 000	370 000	—	238 000
8	165 000	518 000	371 000	—	345 000

Danach prüften wir die Wirkung der seltenen Erden auf die Blutgerinnung und die Thrombozytenzahl nach einmaliger peroraler Verabreichung. Als Versuchstiere dienten uns nüchterne Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Durchschnittsgewicht von 2—4 kg. Es wurden wiederum die Chloride von Neodym, Praseodym, Cer, Lanthan, Lanthandidym und Thor verwendet, die als 5-, 8- oder 10%ige wässerige Lösungen appliziert wurden.

Nachdem von den Tieren das Gewicht, die normale Gerinnungszeit und die Thrombozytenzahl bestimmt worden waren, wurden ihnen die in Tabelle III und IV aufgeführten Mengen der Salze, in 30 bzw. 50 ccm Wasser gelöst, mit der Schlundsonde zugeführt und anschließend im Abstand von 1, 2, 3, 4, 7 und 24 Stunden die Gerinnungszeit und ferner im Abstand von 1, 2, 3, 4 und 24 Stunden die Thrombozytenzahl festgestellt.

Tabelle III und IV geben die Resultate wieder. Aus Tabelle III geht hervor, daß die seltenen Erden bei einmaliger peroraler Verab-

Tabelle III

Verbindung	per os verabfolgte g Salz pro Tier	Gewicht des Tieres in kg	Gerinnungszeit bei 25° in Minuten nach: 0 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	6 Std.	7 Std.	24 Std.
Lanthanchlorid	4	3,4	6,5	4	4	5	3,5	—	6	—	5
Lanthandidymchlorid	4	3,2	2,5	6,5	2,5	4	3	—	2	—	6,5
Cerchlorid	5	1,9	4	3,5	2	5,5	—	3	—	—	3,5
Praseodymchlorid	1,5	3	7	4,5	3	2,5	2	—	—	6	4,5
	4	2,3	4,5	4	8	8	8	—	4,5	—	7,5
Neodymchlorid	0,5	3,1	3,5	4	4	—	7	—	—	2,5	3
	2,5	2,5	6	7,5	6	6	5	—	8	—	4,5
Thorchlorid	4	2,3	3	3	3,5	4,5	3	—	3,5	—	4

reichung innerhalb von 24 Stunden keine Wirkung auf die Blutgerinnungszeit ausüben. Wahrscheinlich ist die Resorption der Erden im Magen-Darm-Kanal so langsam und so gering, daß die Blutgerinnung unbeeinflußt bleibt[22].

Aus Tabelle IV ist ersichtlich, daß ein Einfluß der seltenen Erden auf die Thrombozytenzahl ebenfalls nicht festgestellt werden kann. Die gefundenen Schwankungen gehen nicht über die bei normalen Tieren im Laufe eines Tages beobachteten (vgl. Tabelle II) hinaus.

Tabelle IV

Verbindung	per os verabfolgte g Salz pro Tier	Gewicht des Tieres in kg	Thrombozyten pro cmm Blut nach: 0 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	24 Std.
Lanthanchlorid	4	3,4	344 000	334 000	416 000	388 000	280 000	187 000
Lanthandidymchlorid	4	3,2	537 000	757 000	978 000	860 000	989 000	1 244 000
Cerchlorid	5	1,9	1 325 000	1 268 000	1 133 000	896 000	—	—
Praseodymchlorid	1,5	3	732 000	551 000	565 000	242 000	759 000	277 000
	4	2,3	318 000	240 000	263 000	610 000	450 000	431 000
Neodymchlorid	0,5	3,1	61 000	180 000	718 000	—	—	70 000
	2,5	2,5	184 000	195 000	336 000	183 000	508 000	335 000
Thorchlorid	4	2,3	960 000	934 000	824 000	702 000	824 000	985 000

Wie weiter unten gezeigt werden wird, wirken besonders Neodym und Praseodym bei intravenöser Applikation stark auf die Blutgerinnung ein; wir haben deshalb auch in einigen Versuchen die Einwirkung dieser Elemente auf Blutgerinnungszeit und die Thrombozytenzahl bei subkutaner Zufuhr geprüft.

Als Versuchstiere dienten uns wiederum nüchterne Kaninchen mit einem Durchschnittsgewicht von 3 kg. Nach Bestimmung der normalen Blutgerinnungszeit und Thrombozytenzahl wurden den Tieren je 10 ccm einer 3%igen wässerigen Lösung von Neodymchlorid bzw. Praseodymchlorid (= 300 mg Salz pro Tier) subkutan injiziert. In Abständen von 1, 2, 3, 4, 6 und 24 Stunden nach der Injektion wurde wiederum die Blutgerinnungszeit und die Thrombozytenzahl geprüft.

Aus Tabelle V sind die Ergebnisse zu ersehen. Aus dieser Tabelle geht hervor, daß Neodym- und Praseodymchlorid, in verhältnismäßig hohen Dosen subkutan injiziert, keinen deutlichen Einfluß auf die Thrombozytenzahl ausüben. Nach 24 Stunden konnten wir mitunter eine geringe Abnahme der Blutplättchen verzeichnen. Die Blutgerinnungszeit blieb während der gesamten Versuchsdauer unverändert normal.

Schließlich prüften wir noch die Einwirkung von Lösungen der seltenen Erden auf Blutgerinnungszeit und Thrombozytenzahl bei intravenöser Applikation.

[22] Steidle, H., Heffter-Heubner: Handbuch der exp. Pharmakologie, Bd. III, IV, 2209 (1935).

Tabelle V

Verbindung	subk. in mg verabreichtes Salz pro Tier Gewicht des Tieres in kg	0 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	6 Std.	24 Std.
		Blutgerinnungszeit in Min. nach:						
Neodymchlorid	300 3,1	4	5	4	4	4	4	3,5
Praseodymchlorid	300 3,5	4	3,5	3	4	3	4	5
		Thrombozyten pro cmm Blut						
Neodymchlorid	300 3,1	844 000	740 000	775 000	860 000	668 000	—	572 000
Praseodymchlorid	300 3,5	860 000	920 000	772 000	554 000	942 000	—	635 000

Die Versuche wurden an nüchternen Kaninchen mit einem Durchschnittsgewicht von 3,5 kg angestellt. Es wurden wiederum Lösungen der Chloride der untersuchten Elemente hergestellt, und zwar lösten wir in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung 30 bzw. 50 mg des zu prüfenden Salzes pro kg Körpergewicht. Nach Feststellung der normalen Gerinnungszeit und der Thrombozytenzahl wurden den Tieren die Lösungen sehr langsam in die Randvene des einen Ohres injiziert (2—3 ccm pro Minute). Nach der Injektion entnahmen wir aus den Venen des anderen Ohres in Abständen von 30 Minuten, 1, 2, 4, 7 und 24 Stunden, bei Cer, Neodym und Praseodym außerdem schon nach 1 und 5 Minuten, Blut und stellten Gerinnungszeit und Thrombozytenzahl fest.

Zum Vergleich injizierten wir ferner einigen Tieren das gerinnungshemmend wirkende Heparin in Mengen von 1 mg bzw. 5 mg pro kg Tier, in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst, und stellten in Abständen von 1, 5, 30 Minuten, 1, 4, 7 und 24 Stunden die Gerinnungszeit fest. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle VI und VII zusammengefaßt.

Tabelle VI

Es wurden pro kg Tier i. v. injiziert		normale Gerinnungszeit	1 Min.	5 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	4 Std.	7 Std.	24 Std.
		Blutgerinnungszeit in Min. nach:								
Lanthanchlorid	30 mg	3	—	—	8,5	6	11	6	—	—
	50 mg	4	—	—	—	5,5	12	28	—	—
Lanthandidymchlorid	30 mg	2,5	—	—	17	30	35	37	14	3,5
	50 mg	4	—	—	72	30	24	23	12	6,5
Cerchlorid	30 mg	3	—	—	18	14	12	12	6,5	4,5
	50 mg	4,5	19	19	20	60	30	14	9	4,5
Praseodymchlorid	30 mg	4	24	28	45	19	10	10	7	2
	50 mg	3,5	—	—	32	60	5 Std.	8 M.	6 Std.	16	3
Neodymchlorid	30 mg	4,5	25	27	27	54	24	9	48	4
	50 mg	4	—	—	11	> 7 Std.	40	30	20	7
Thorchlorid	30 mg	6	—	—	10	5,5	5	5	5,5	5,5
	50 mg	beide Versuchstiere gingen nach der Injektion unter Krämpfen ein.								
Heparin	1 mg	8	27	27	8	6	—	—	—	—
	5 mg	6	5 Std.	> 6 Std.	35	16	16	5	—	9

Tabelle VII

Es wurden pro kg Tier i. v. injiziert		normale Thrombozytenzahl pro cmm Blut	Thrombozyten pro cmm Blut nach: 60 Min.	2 Std.	4 Std.	24 Std.
Lanthanchlorid	30 mg	828 000	663 000	—	1 324 000	—
	50 mg	464 000	692 000	914 000	667 000	—
Lanthandidym-chlorid	30 mg	438 000	472 000	403 000	253 000	314 000
	50 mg	395 000	489 000	379 000	395 000	482 000
Cerchlorid	30 mg	726 000	799 000	670 000	604 000	—
	50 mg	594 000	301 000	247 000	200 000	113 000
Praseodymchlorid	30 mg	941 000	852 000	801 000	741 000	708 000
	50 mg	663 000	494 000	490 000	289 000	588 000
Neodymchlorid	30 mg	436 000	226 000	210 000	405 000	312 000
	50 mg	1 373 000	783 000	582 000	501 000	382 000
Thorchlorid	30 mg	231 000	428 000	744 000	551 000	521 000
	50 mg	beide Versuchstiere gingen nach der Injektion unter Krämpfen ein.				

Die durchgeführten Untersuchungen zeigen, daß alle untersuchten Salze der seltenen Erden hemmend auf die Blutgerinnung einwirken; die Stärke der Hemmung ist etwas verschieden. Am stärksten wirksam ist Neodym. Hier konnte eine Verlängerung der Gerinnungszeit auf mehr als 7 Stunden festgestellt werden. Es folgen Praseodym, das annähernd ebenso stark wirksam ist, Cer, Lanthandidym, Lanthan und Thor. Letzteres wirkt am schwächsten; die Erhöhung der Gerinnungszeit nach Injektionen von 30 mg Thorchlorid pro kg Körpergewicht beträgt kaum das Doppelte der normalen Gerinnungszeit. Höhere Dosen Thorchlorid auf ihre Wirkung zu prüfen, gelang uns nicht, da die Versuchstiere während oder unmittelbar nach der Injektion unter Krämpfen eingingen. Die verhältnismäßig große Giftigkeit des Thorchlorids, ebenso auch des Thornitrats dürfte mit der stark eiweißfällenden Wirkung dieser Verbindung zusammenhängen.

Aus Tabelle VI geht ferner hervor, daß das Maximum der Wirkung auf die Blutgerinnung zwischen 30 Minuten und 4 Stunden nach der Injektion der untersuchten Salze liegt. Danach nimmt die Hemmung der Blutgerinnung wieder ab, um nach 24 Stunden wieder normal zu sein. Allerdings schwanken die Einzelwerte bei diesen Versuchen sehr stark.

Diese Befunde widersprechen den Versuchsergebnissen von Kürten[16], der, wie schon eingangs erwähnt, bei wesentlich geringeren Dosen (20—40 mg) eine Verlängerung der Gerinnungszeit auf bis zu 40 Minuten fand. Diese blieb dann über 7 Stunden auf annähernd gleicher Höhe und soll erst nach 48 Stunden wieder normal gewesen sein. Ferner fand Kürten, daß Thorsalze die gleiche Wirkung ausüben wie die des Neodyms. Auch dieser Befund konnte von uns nicht bestätigt werden; wir stellten im Gegenteil fest, daß die Thorsalze von allen untersuchten Verbindungen weitaus am schwächsten auf die Blutgerinnung wirken.

Auf die Thrombozytenzahl konnte, wie Tabelle VII zeigt, keine deutliche Einwirkung unserer Verbindungen festgestellt werden. Im Anschluß an die intravenöse Injektion von Neodym-, Praseodym- und Cerchlorid trat zwar in einigen Versuchen eine z. T. erhebliche Verminderung der Plättchenzahl ein, indessen war bei den betreffenden Versuchstieren vor der Injektion der Erden stets ein relativ hoher Wert für die Zahl der Plättchen festgestellt worden, so daß nach der „Verminderung" stets eine noch im Bereich des Normalen liegende Thrombozytenzahl gefunden wurde.

Der Vergleich mit der Tabelle II zeigt jedenfalls, daß Thrombozytenzahlen bis etwa 300 000 im cmm Blut hinunter verhältnismäßig häufig bei gesunden Tieren vorkommen und daß selbst noch niedrigere Werte — 150 000 oder sogar nur 92 000 (Tier 6) pro cmm Blut — gefunden wurden. Trotzdem ist bei diesen Tieren die Blutgerinnungszeit nicht erhöht, wie wir uns mehrfach überzeugten.

Wir glauben daher nicht, daß aus den in Tabelle VII wiedergegebenen Versuchen auf einen Zusammenhang zwischen der durch die seltenen Erden bewirkten Blutgerinnungshemmung und den beobachteten Schwankungen der Blutplättchenzahl geschlossen werden darf*.

Das gleiche gilt auch für die von Urbach[18] durchgeführten Versuche, bei denen ebenfalls die Plättchenzahl nach der Injektion von Neodymsalzen niemals unter Werte herunter sank, die nicht auch bei gesunden Tieren mit normaler Blutgerinnungszeit vorkommen.

Die Tatsache, daß durch Injektion von seltenen Erden eine Hemmung der Blutgerinnung erreicht wird, läßt den Gedanken aufkommen, Lösungen derselben Menschen zu injizieren, um dadurch das Auftreten von Thrombosen nach Operationen zu verhindern. Für die Durchführung derartiger Versuche dürfte es erwünscht sein, nötigenfalls die durch seltene Erden hervorgerufene Gerinnungshemmung jederzeit durch geeignete Mittel in entgegengesetztem Sinne zu beeinflussen. Zu diesem Zweck haben wir Versuche angestellt, um die Wirkung einiger Haemostyptica auf die durch seltene Erden aufgehobene Gerinnung des Blutes zu prüfen.

Es wurden für diese Versuche nur die am stärksten wirksamen Erden verwandt, also Neodym und Praseodym und von ihnen wieder die Chloride. Von den Haemostypticis untersuchten wir Clauden (Luitpoldwerke, München), Sangostop (Turon-Ges., Frankfurt a. M.) und Calciumgluconat (Sandoz A. G. Nürnberg). Versuchstiere waren nüchterne Kaninchen mit einem Durchschnittsgewicht von 2,5 bis 3,5 kg. Einigen von diesen Tieren hatten wir schon in früheren Versuchen Lösungen von Neodym- und Praseodymchlorid intravenös verabfolgt, daher war es uns möglich, die aus diesen Versuchen stammenden, in Tabelle VI wiedergegebenen Resultate mit denen nach Zufuhr der Haemostyptica zu vergleichen und daraus die Wirkung der Haemostyptica zu ersehen.

* In diesem Zusammenhang interessiert eine kürzlich erschienene Mitteilung von Fontaine, R., H. Israel u. S. Pereira (Rev. de Chir. 56, 131 [1937]), aus der hervorgeht, daß nach allen Eingriffen an Venen Verminderungen der Plättchenzahlen vorkommen.

Nach Feststellung der normalen Gerinnungszeit wurden den Tieren je 50 mg pro kg Körpergewicht Neodym- bzw. Praseodymchlorid, in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst, in die Ohrvene injiziert. 30—40 Minuten nach der Injektion prüften wir wieder die Gerinnungszeit und verabfolgten dann den Tieren intramuskulär bzw. intravenös 3, 5 oder 10 ccm des betreffenden Haemostypticums. In zwei Fällen wurde Sangostop vor Injektion der Erden verabfolgt, in einem Falle 40 Minuten, im anderen 16 Stunden vorher. Im Abstand von 60 Minuten, 90 Minuten, 2, 4, 6 und 24 Stunden nach Injektion der Erden wurde dann die Gerinnungszeit festgestellt.

Außerdem prüften wir die Wirkung von 10 ccm Sangostop bei peroraler Verabfolgung auf die normale Blutgerinnung.

Tabelle VIII gibt die Resultate der Versuche wieder.

Diese zeigen, daß es uns in keinem Falle möglich war, die durch die seltenen Erden verlängerte Blutgerinnung durch eins der untersuchten Haemostyptica in entgegengesetztem Sinne zu beeinflussen, obgleich diese teilweise in für Kaninchen sehr großen Mengen verabreicht wurden.

Zusammenfassung.

I. In vitro verlängern alle seltenen Erden in Konzentrationen von 150, 250 und 500 mg% die Gerinnungszeit von Kaninchenblut erheblich. Bei den beiden zuletzt genannten Konzentrationen bleibt das Blut für mehr als 24 Stunden ungeronnen.

II. In vivo wird bei peroraler und subkutaner Zufuhr von Lösungen der seltenen Erden keine Hemmung der Blutgerinnung erreicht, ferner konnte hierbei kein Einfluß auf die Zahl der Thrombozyten festgestellt werden.

Bei intravenöser Applikation hemmen alle Erden in Mengen von 30 und 50 mg pro kg Körpergewicht die Gerinnung; die Wirkung der einzelnen Elemente ist aber verschieden stark. Bei Verabfolgung von Neodym-, Praseodym- und Cerchlorid nahm in einigen Versuchen die Thrombozytenzahl ab. Die beobachteten Werte für die Blutplättchenzahl blieben indessen stets im Bereich der bei normalen Tieren vorkommenden Tagesschwankungen.

III. Die durch intravenöse Zufuhr von 50 mg Neodym bzw. Praseodymchlorid pro kg Körpergewicht hervorgerufene Gerinnungshemmung ist durch Verabfolgung von Clauden, Sangostop und Calciumgluconat nicht zu beeinflussen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, am Schlusse Herrn Dozent Dr. med. habil. Oelkers für die freundliche Überlassung des Themas sowie ihm und Herrn Dr. Vincke für die bereitwillige Unterstützung bei Ausführung der Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

Tabelle VIII

Verbindung	mg i. v. injiz. Salz p. kg Körpergew.	ccm injiziertes Hämostypticum	Gerinnungszeit in Min. nach Injektionen der seltenen Erden: 0 Min.	30 Min.	60 Min.	90 Min.	2 Std.	4 Std.	6 Std.	24 Std.
	50	Clauden 5 ccm i. v. 40 Min. nach $NdCl_3$	8	> 360	> 330	> 300	> 270	> 150	—	3
	50	Clauden 10 ccm i. v. 55 Min. nach $NdCl_3$	2,5	19,5	> 300	> 240	> 240	> 120	> 90	2,5
Neodymchlorid	50	Sangostop 5 ccm i. m. 16 Std. vor $NdCl_3$	5,5	380	—	—	—	42	29	8
	50	Sangostop 2 ccm i. m. 40 Min. vor $NdCl_3$	vor S. 4,5 nach „ 2	24	> 420	—	40	36	8	7
	50	Sangostop 5 ccm i. m. 30 Min. nach $NdCl_3$	6	163	—	—	—	17	9,5	7
Praseodymchlorid	50	Sangostop 2 ccm i. m. 20 Min. nach $PrCl_3$	5	> 390	100	—	38	30	21	4
	50	Calc. gluc. 10 ccm i. v. 40 Min. nach $NdCl_3$	6,5	6,5	180	> 280	—	60	14	9
Neodymchlorid	50	Calc. gluc. 10 ccm i. v. 40 Min. nach $NdCl_3$	6,5	29	180	—	> 340	> 220	> 100	8
		Sangostop 10 ccm per os bei norm. Ger.-Zeit.	3,5	4	7,5	10	9	8,5	5	6

LEBENSLAUF.

Am 3. Mai 1912 wurde ich als Tochter des Baumeisters Carl Jenckel und seiner Ehefrau Emma, geb. Lerche, in Hamburg geboren. Von 1919 bis 1929 besuchte ich die Klosterschule in Hamburg, von 1929 bis 1930 war ich im Haushalt tätig. 1930 trat ich in die Mädchen-Oberrealschule am Lerchenfeld ein und legte dort im Frühjahr 1933 die Reifeprüfung ab. Im Herbst 1933 begann ich mein zahnärztliches Studium an der Hansischen Universität. Dort legte ich im Frühjahr 1935 mein Physikum und im Frühjahr 1937 mein Staatsexamen ab.

Carla Jenckel.